

⑤ Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

**C 07 D 295/04**

A 61 K 31/495

DE 29 00 810 A 1

Behördenangaben

**Offenlegungsschrift 29 00 810**

⑪

Aktenzeichen: P 29 00 810.4

⑫

Anmeldetag: 11. 1. 79

⑬

Offenlegungstag: 24. 7. 80

⑭

Unionspriorität:

⑮ ⑯ ⑰

—

⑮

Bezeichnung:

Substituierte N-Benzhydryl-N'-phdroxybenzyl-piperazine und  
Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯

Anmelder:

Cassella AG, 6000 Frankfurt

⑰

Erfinder:

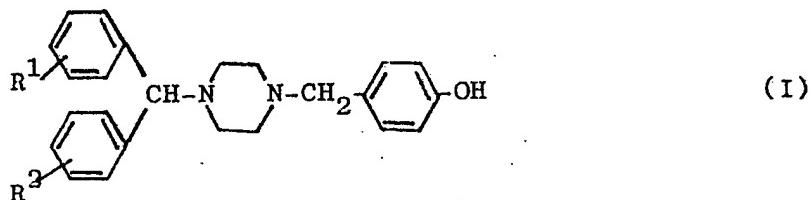
Raabe, Thomas, Dipl.-Chem. Dr., 6451 Rodenbach;  
Bender, Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 6000 Frankfurt;  
Martorana, Piero Anton, Dr.med.vet., 6380 Bad Homburg;  
Scholtholt, Josef, Prof. Dr., 6451 Mittelbuchen; Schraven, Eckhard, Dr.;  
Nitz, Rolf-Eberhard, Dr.; 6000 Frankfurt

DE 29 00 810 A 1

**BEST AVAILABLE COPY**

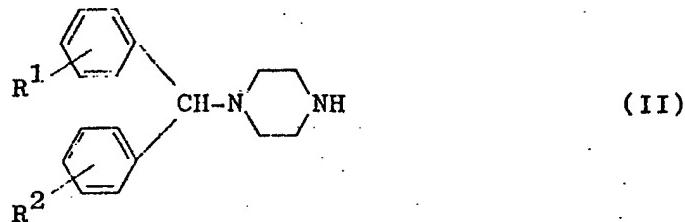
## P A T E N T A N S P R Ü C H E

(1) N-Benzhydryl-N'-p-hydroxy-benzyl-piperazine der allgemeinen Formel I



worin  $R^1$  Wasserstoff oder Fluor, Chlor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung und  $R^2$  Fluor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung oder Chlor in 2- oder 3-Stellung oder für den Fall, daß  $R^1$  nicht Wasserstoff ist, Chlor in 4-Stellung bedeuten und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß a) ein N-Benzhydryl-piperazin der allgemeinen Formel II



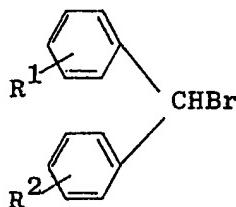
mit p-Hydroxybenzaldehyd der Formel III



in Gegenwart von katalytisch erregtem Wasserstoff umgesetzt wird, oder daß b) ein Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV

030030/0089

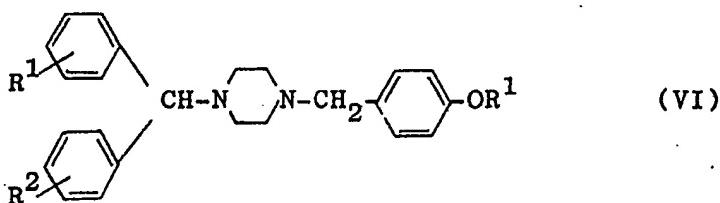
ORIGINAL INSPECTED



mit N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V



umgesetzt wird, oder daß c) einem N-Benzhydryl-piperazin der allgemeinen Formel VI



worin  $R^1$  und  $R^2$  die bereits genannte Bedeutung besitzen und  $R^3$  einen durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. Hydrierung abspaltbaren Rest bedeutet, der Rest  $R^3$  abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in das Säureadditionssalz überführt wird.

3. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein Säureadditionssalz davon als Wirkstoff enthält.
4. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es noch eine oder mehrere andere pharmazeutisch wirksame Substanzen enthält.

030030/0089

2900810

II 179

3.

P A T E N T A N M E L D U N G

ZUSATZ ZU:

BEZEICHNUNG: "Substituierte N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine und Verfahren zu ihrer Herstellung"

ANMELDER: CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT

ANSCHRIFT: HANAUER LANDSTRASSE 526  
6000 FRANKFURT AM MAIN 61

INTERNES

AKTENZEICHEN: REF. 3136 Dr.Eu/L1

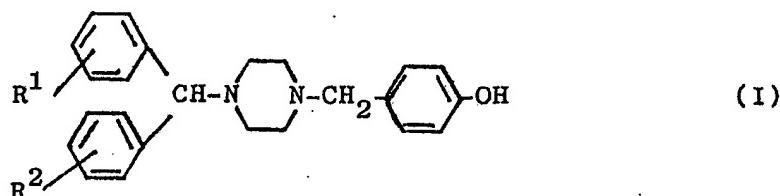
SEITENZAHL, AUSSCHLIESSLICH TITELBLATT: 10 SEITEN Beschreibung +  
2 Seiten Ansprüche

030030/0089

Ref. 3136  
Dr. Eu/L1

Substituierte N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft psychotrop wirkende substituierte N-Benzhydryl-N'-hydroxybenzyl-piperazine der allgemeinen Formel I



worin R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Fluor, Chlor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung und R<sup>2</sup> Fluor oder Brom in 2-, 3- oder 4-Stellung oder Chlor in 2- oder 3-Stellung oder für den Fall, daß R<sup>1</sup> nicht Wasserstoff ist, Chlor in 4-Stellung bedeuten.  
Die Erfindung betrifft ferner die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

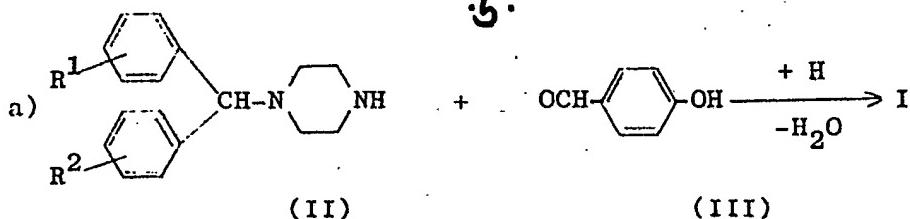
Die N-Benzhydryl-N'-p-hydroxybenzyl-piperazine der allgemeinen Formel I werden vorzugsweise durch Umsetzung von N-Benzhydryl-piperazinen der allgemeinen Formel II mit p-Hydroxybenzaldehyd der Formel III in Gegenwart von katalytisch erregtem Wasserstoff hergestellt:

030030/0089

2900810

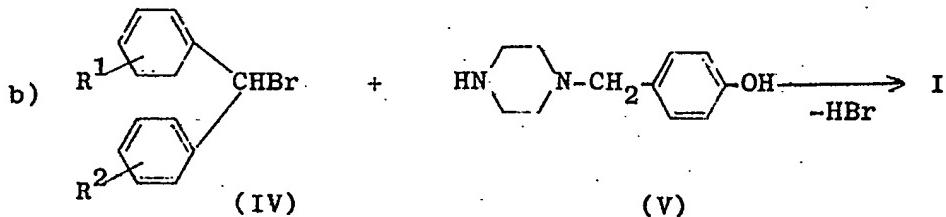
Ref. 3136

- 2 -  
5



Die Ausgangsverbindungen werden bei dieser Umsetzung zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel beispielsweise einem Alkohol, wie z.B. Methanol oder Äthanol, gelöst und die Reaktion bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Die bevorzugte Temperatur für die Hydrierung liegt zwischen 20 und 50°C, Der Wasserstoffdruck beträgt 30 bis 100 bar, vorzugsweise 40 bis 70 bar. Als Katalysator wird vorzugsweise Raney-Nickel benutzt, es können aber auch andere geeignete Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Kobalt, Platindioxid usw., verwendet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß ein Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV mit N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V umgesetzt wird:



Auch diese Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, in dem die Ausgangskomponenten gelöst oder suspendiert werden. Geeignet sind aprotische polare und unpolare organische Lösungsmittel, z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol; Äther, wie z.B. Dioxan und Tetrahydrofuran; Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid; N-Methyl-pyrrolidon.

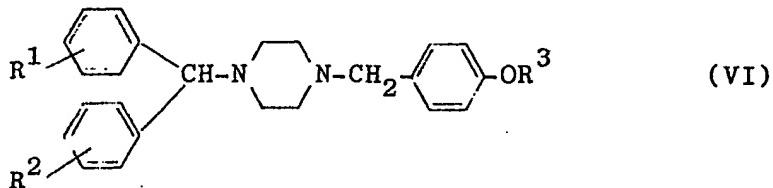
030030/0089

- 5 -  
• 6 •

Die Reaktion b) wird zweckmäßigerweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt, das den bei der Reaktion freiwerdenden Bromwasserstoff bindet. Als säurebindende Mittel können z.B. Pottasche, Soda, Natriumbicarbonat und dergleichen verwendet werden. Man kann jedoch auch einen molaren Überschuß des N-p-Hydroxybenzyl-piperazins der Formel V einsetzen, so daß das Molverhältnis zwischen dem Diphenylbrommethan der allgemeinen Formel IV und dem N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V dann 1:2 beträgt. Das N-p-Hydroxybenzyl-piperazin der Formel V dient dann als Reaktionskomponente und als säurebindendes Mittel.

Die Umsetzung b) wird normalerweise bei Temperaturen von 50 bis 150°C, vorzugsweise bei 80 bis 120°C, durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß einem N-Benzhydryl-N'-benzyl-piperazin der allgemeinen Formel VI



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>3</sup> ein durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. Hydrierung abspaltbarer Rest bedeutet, der Rest R<sup>3</sup> abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Die Abspaltung des Restes R<sup>3</sup> wird je nach der Art des Restes R<sup>3</sup> durch Hydrolyse, Ätherspaltung bzw. durch Hydrierung vorgenommen. Geeignete Reste, die durch Hydrolyse abgespalten werden können, sind z.B. Acylreste, d.h. Reste von Carbonsäuren, insbesondere Reste niederer Carbonsäuren mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. der Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylrest.

2900810

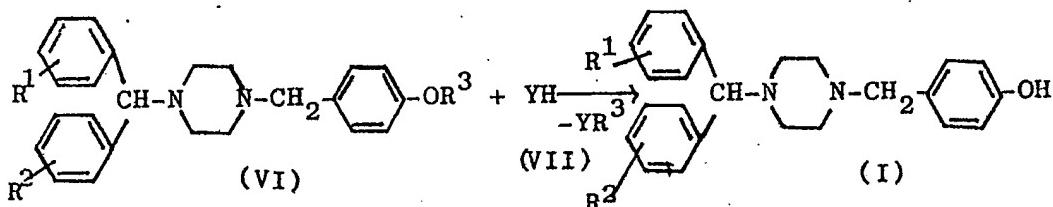
- 4 - 7.

Ref. 3136

Geeignete Reste  $R^3$ , die durch eine Ätherspaltung abgespalten werden können, sind z.B. Alkylreste, insbesondere Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen, wie z.B. die Methyl-, Äthyl- oder Butylgruppe. Geeignete Reste  $R^3$ , die durch eine Hydrierung abgespalten werden können, sind z.B. die Benzylgruppe und die p-Methylbenzylgruppe.

Die Abspaltung des Restes  $R^3$  erfolgt im allgemeinen nach folgendem Reaktionsschema:

c)



Hierin steht Y für OH, H, Cl, Br, J.

Für Y = OH ist das abspaltende Agenz der allgemeinen Formel VII Wasser, das bei der Abspaltung eines hydrolytisch abspaltbaren Restes R<sup>3</sup> z.B. bei der Abspaltung eines Acylrestes, zur Anwendung kommt. Die Hydrolyse wird zweckmäßigerverweise in wässrigen Alkalilösungen, z.B. in verdünnter Natron- oder Kalilauge, durchgeführt. Die Temperatur bei der Hydrolyse beträgt normalerweise 20 bis 100°C, vorzugweise 20 bis 50°C.

Für Y = H ist das abspaltende Agenz der allgemeinen Formel VII Wasserstoff. Die durch Hydrierung abspaltbaren Reste R<sup>3</sup> können durch katalytische Hydrierung oder durch Hydrierung mit komplexen Hydriden, wie z.B. Natriumborhydrid, abgespalten werden. Die katalytische Hydrierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, wie Methanol oder Äthanol, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Die bevorzugte Temperatur liegt bei der katalytischen Hydrierung zwischen 20 und 50°C. Der Wasserstoffdruck beträgt 30 bis 100 bar, vorzugsweise 40 bis 70 bar. Als Katalysator wird

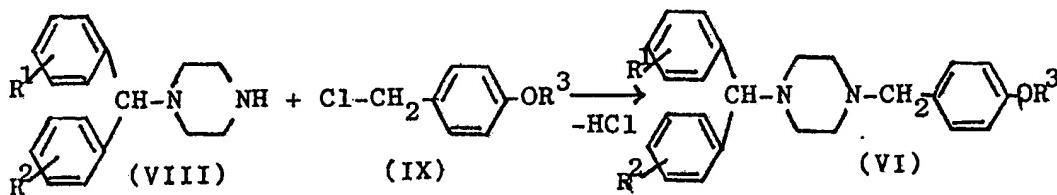
030030 / 0089

vorzugsweise Raney-Nickel benutzt, es können aber auch andere geeignete Hydrierungskatalysatoren, wie z.B. Raney-Kobalt, Platindioxid usw., verwendet werden. Die Abspaltung des Restes  $R^3$  durch komplexe Hydride erfolgt normalerweise so, daß das komplexe Hydrid, z.B. das Natriumborhydrid und das Ausgangsprodukt der allgemeinen Formel VI in einer alkoholischen, z.B. äthanolischen Lösung erhitzt wird. Im allgemeinen erfolgt das Erhitzen durch Kochen am Rückfluß. Zum Schluß wird Wasser oder Säure zugegeben und in üblicher Weise aufgearbeitet.

Ein durch Ätherspaltung abspaltbarer Rest  $R^3$ , insbesondere ein Alkyrest mit 1 bis 4 C-Atomen, kann z.B. durch  $HJ$ ,  $HBr$ ,  $HCl$ ,  $AlCl_3$ ,  $AlBr_3$  abgespalten werden. Hierbei werden Reaktionsbedingungen eingehalten, wie sie für die Ätherspaltung bekannt sind, d.h. die Reaktionstemperaturen können 60 bis  $140^\circ C$ , vorzugsweise 80 bis  $110^\circ C$ , betragen. Bei der Anwendung von  $HBr$  wird zweckmäßig in siedendem Eisessig als Lösungsmittel gearbeitet. Bei der Ätherspaltung mit Aluminiumchlorid oder Aluminiumbromid werden die Komponenten in Benzol, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel, erwärmt und die sich bildende Aluminiumverbindung zum Schluß mit Wasser zersetzt.

In jedem Fall wird der Rest  $R^3$  der Verbindung der allgemeinen Formel VI durch Wasserstoff ersetzt.

Die benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI können auf verschiedene Weise hergestellt werden, beispielsweise dadurch, daß eine Piperazinverbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Benzylchlorid der allgemeinen Formel IX gemäß folgender Reaktionsgleichung umgesetzt wird: d)



030030/0089

2900810

Ref. 3136

- 8 - ④.

Hierin haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die bereits genannten Bedeutungen. Die Umsetzung wird in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Benzol oder Dioxan bei Temperaturen von 50 bis 120°C in Gegenwart von 1 Mol eines säurebindenden Mittels durchgeführt. Als säurebindendes Mittel können z.B. Pottasche, Soda, Natriumbicarbonat und dergleichen oder ein Überschuß von einem Mol der Verbindung der allgemeinen Formel VIII verwendet werden.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I können die Säureadditionssalze in an sich bekannter Weise durch Vereinigung der Komponenten in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit anorganischen oder organischen Säuren Säureadditionssalze. Solche Säuren sind beispielsweise: Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphor-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Zitronen-, Ascorbin-, Adipin- oder Naphthalin-disulfinsäure. Mit einem Überschuß von Säure erhält man Di-Salze. Mono-Salze, d.h. Säureadditionsverbindungen mit nur einem Säurerest, werden erhalten, wenn man die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit genau einem Mol der entsprechenden Säure umsetzt. Häufig fallen die Säureadditionssalze, insbesondere die Hydrochloride, der Verbindungen der allgemeinen Formel I direkt bei der Synthese der Verbindungen der Formel I an. Aus den Säureadditionssalzen können die freien Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschentlich in bekannter Weise, d.h. durch Auflösen oder Suspensionsieren in Wasser und Alkalischstellen, z.B. mit Natronlauge, und anschließendes Isolieren, gewonnen werden. Pharmakologisch annehmbare Salze werden bevorzugt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Zwar ist bekannt, daß ähnliche Benzhydryl-piperazine, z.B. die Verbindungen der DOS 22 26 767 und DOS 23 12 212 die peripherie Durch-

030030/0089

- 7 -  
10.

blutung fördern und daher bei Mangeldurchblutungserscheinungen eingesetzt werden. Im Gegensatz dazu hat sich überraschend gezeigt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgeprägte psychotrope Eigenschaften besitzen, wie z.B. gute antidepressive Wirkungen, die den bekannten Präparaten überlegen sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze können daher für sich allein, in Mischung untereinander oder in Mischung mit pharmazeutisch einwandfreien Verdünnungsmitteln oder Trägern als pharmazeutische Präparate, z.B. in Form von Tabletten, Kapseln, wässrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbaren wässrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen oder in Form von dispergierbaren Pulvern oder Ärosolmischungen als pharmazeutische Präparate verwendet werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze können auch in einem pharmazeutischen Präparat mit einer oder mehreren anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen, wie beispielsweise mit Beruhigungsmitteln, wie z.B. Barbitursäurederivaten, 1,4-Benzodiazepinen und Meprobamat, mit Vasodilatoren, wie z.B. Glycerintrinitrat und Carbochromen, mit Diuretica, wie z.B. Chlorothiazid, mit Herz tonisierenden Mitteln, wie z.B. Digitalis-Präparaten, mit Hypotensionsmitteln, wie z.B. Rauwolfia-Alkaloiden, mit Substanzen, die den Fettsäurespiegel im Blut senken, wie z.B. Clofibrat, kombiniert werden.

#### Beispiel 1

9,1 g N-(m-Chlorbenzhydryl)-piperazin und 11,6 g p-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, 300 mg Raney-Nickel zugesetzt und die Mischung 20 Stunden bei 90°C und 50 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird vom Nickel abgesaugt und in das Äthanolfiltrat unter Kühlung und Rühren bei +5°C solange Chlorwasserstoff

030030/0089

~~- 8. M.~~

Ref. 3136

eingeleitet, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Dann wird abgesaugt und der Rückstand aus verdünntem Äthanol umkristallisiert.

Man erhält so das N-(m-Chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin-dihydrochlorid als farblose Kristalle vom Fp. 251°C.

Ausbeute: 89 % der Theorie.  $C_{24}H_{27}Cl_3N_2O$

berechnet: C 61,8 H 5,8 N 6,0 Cl 22,9  
gefunden: 61,9 5,8 6,2 22,8

Das als Ausgangsprodukt benötigte N-(m-Chlorbenzhydryl)-piperazin kann in bekannter Weise durch Umsetzung von Phenyl-(m-chlorphenyl)-brommethan mit überschüssigem Piperazin oder durch Umsetzung von Phenyl-(m-chlorphenyl)-brommethan mit molaren Mengen N-Carbäthoxy-piperazin in Gegenwart von einem Mol wasserfreier Soda in siedendem Xylool und anschließender Verseifung und Decarboxylierung des erhaltenen N-(p-Chlorbenzhydryl)-N'-carbäthoxy-piperazin in siedender äthanolischer Kalilauge erhalten werden.

Beispiel 2:

14,5 g N-(p,p'-Difluorbenzhydryl)-piperazin und 24,6 g 4-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, 200 mg Platindioxid zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur unter Zuleitung von Wasserstoff unter Schütteln hydriert. Wenn kein Wasserstoff mehr verbraucht wird, wird vom Katalysator abgesaugt und in das Filtrat Chlorwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser suspendiert, mit Sodalösung alkalisch gestellt und die Mischung mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden im Wasserstrahl-Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhält so das N-(p,p'-Difluorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin vom Fp.: 170°C.

030030/0089

2900810

Ref. 3136  
12.Ausbeute: 91 % der Theorie. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

berechnet: C 73,1 H 6,1 F 9,6 N 7,1  
 gefunden: 73,3 5,8 9,7 7,2

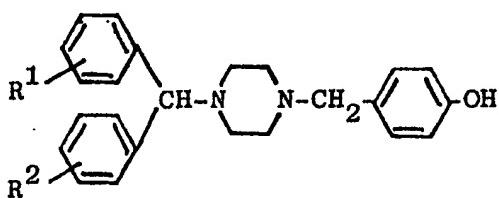
Beispiel 3:

28,5 g N-(p-Hydroxybenzyl)-piperazin werden in 1000 ml wasserfreiem Dioxan unter Erhitzen am Rückfluß gelöst. In die siedende Lösung tropft man anschließend eine Lösung von 20 g Phenyl-(o-chlorphenyl)-brommethan in 500 ml wasserfreiem Dioxan. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wäßriger Sodalösung suspendiert und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden im Wasserstrahlvakuum eingeengt, der Rückstand in wasserfreiem Toluol aufgenommen, von einem unlöslichen Rückstand abfiltriert und dann in das Toluolfiltrat Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so das N-(o-Chlorbenzhydryl)-N'-p-hydroxybenzyl-piperazin-dihydrochlorid vom Fp.: 245°C.

Ausbeute: 79 % der Theorie. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

berechnet: C 61,8 H 5,8 N 6,0 Cl 22,9  
 gefunden: 61,6 5,9 6,1 23,0.

Nach den in den Beispielen 1 bis 3 beschriebenen Verfahren wurden folgende Substanzen hergestellt:



030030/0089

2900810

Ref. 3136

- 10  
A3.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Fp
H	4 - F	233°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	4 - Cl	253°C (Hydrochlorid)
H	2 - Br	238°C (Hydrochlorid)
2 - Cl	3 - Cl	112°C
H	4 - Br	117°C
4 - Cl	2 - Cl	93°C
2 - Cl	2 - Cl	247°C (Hydrochlorid)
2 - F	2 - F	239°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - F	258°C (Hydrochlorid)
4 - F	2 - Cl	255°C (Hydrochlorid)
4 - Cl	2 - F	114°C
4 - Cl	2 - Br	241°C (Hydrochlorid)

030030/0088

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**